

Imaging the brain : neuronal correlates of cognitive impairment in children with frontal lobe epilepsy

Citation for published version (APA):

Braakman, HM. (2013). *Imaging the brain : neuronal correlates of cognitive impairment in children with frontal lobe epilepsy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20130614hb>

Document status and date:

Published: 01/01/2013

DOI:

[10.26481/dis.20130614hb](https://doi.org/10.26481/dis.20130614hb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 06 May. 2023

Samenvatting

Het eerste doel van dit proefschrift was te onderzoeken of cognitieve stoornissen, een van de belangrijkste problemen in kinderen en volwassenen met epilepsie, ook aanwezig zijn in kinderen met frontaalkwab epilepsie (FKE). Hiervoor hebben we in **hoofdstuk 2** de bestaande literatuur bestudeerd en 71 kinderen met FKE uitgebreid getest door middel van intelligentietesten, neuropsychologische testen en vragenlijsten over het gedrag.

We vonden dat kinderen met FKE slecht presteerden op intelligentietesten en neuropsychologische testen vergeleken met referentie waarden. De gevonden cognitieve stoornissen omvatten niet alleen de typische frontale functies zoals aandacht en executieve functies, maar ook problemen met ruimtelijk inzicht, geheugen, taal en intelligentie. Deze cognitieve stoornissen hebben grote gevolgen want veel kinderen met FKE uit het door ons bestudeerde cohort hadden leerproblemen en een groot deel van deze kinderen volgde speciaal onderwijs (**Hoofdstuk 2.2**).

Omdat er vaak geen onderliggende oorzaak wordt gevonden voor FKE in kinderen, laten structurele MRI scans geen afwijkingen zien (**Hoofdstuk 2.1**). Ook vonden we zelf in **hoofdstuk 2.2** dat klinische epilepsiefactoren zoals de duur van de epilepsie, de frequentie van de aanvallen, en de precieze plek waar de aanvallen beginnen in de frontaalkwab geen verklaring geven voor het feit dat het ene kind wel en het andere kind geen cognitieve stoornissen krijgt.

Het tweede doel van dit proefschrift was daarom het ontrafelen van de onderliggende oorzaken van cognitieve stoornissen in kinderen met FKE. Omdat grote structurele hersenafwijkingen afwezig zijn in de meeste kinderen met FKE, was onze hypothese dat de afwijkingen die geassocieerd zijn met de cognitieve stoornissen, dus het neuronaal correlaat voor de cognitieve stoornissen, gevonden zou kunnen worden op functioneel of microstructureel hersenniveau. In de IMAGINE studie (IMAGing study IN children with frontal lobe Epilepsy) hebben we met geavanceerde MRI technieken, te weten functionele MRI (fMRI), volumetrie, diffusie tensor imaging (DTI) en graaftheorie analyse, een post-processing techniek voor MRI data, gezocht naar de neuronale correlaten voor de cognitieve stoornissen in kinderen met FKE. Dit hebben we gedaan middels een case-control cohortstudie waarin we zowel kinderen met FKE met en zonder cognitieve stoornissen alsook gezonde kinderen van overeenkomstige leeftijd onderzochten; alle kinderen ondergingen uitgebreid neuropsychologisch onderzoek en het volledig MRI protocol. Omdat de cognitieve stoornissen in kinderen met FKE zich niet beperken tot de typische frontale functies hebben we ons met deze technieken gericht op het hele brein om de onderliggende oorzaken hiervan te onderzoeken. Literatuuronderzoek toonde al aan dat deze MRI technieken potentieel in staat zijn om tenminste een deel van het neuronaal correlaat van cognitieve stoornissen in patiënten met alle vormen van epilepsie aan te tonen (**Hoofdstuk 3**).

Allereerst hebben we in **hoofdstuk 4** fMRI gebruikt om te kijken naar functionele correlaten voor cognitieve stoornissen in kinderen met FKE. Tijdens het scannen voerden de kinderen met FKE en de controles een werkgeheugen taak uit. We keken naar de gebieden die geactiveerd werden tijdens deze taak en in welke mate deze gebieden geactiveerd werden. We vonden dat dezelfde hersengebieden in dezelfde mate geactiveerd werden in de patiënten groep als in de controle groep. In tweede instantie hebben we gekeken naar de mate waarin de verschillende hersengebieden met elkaar verbonden waren. We vonden dat kinderen met FKE, ongeacht hun cognitief functioneren, diffuus door het brein een significante

vermindering van de functionele connectiviteit hadden vergeleken met controles tijdens uitvoering van een werkgeheugen taak. Dit impliceert dat FKE in kinderen geassocieerd is met een wijdverspreide stoornis in het functionele hersennetwerk. Kinderen met FKE met cognitieve stoornissen hadden vergeleken met kinderen met FKE zonder cognitieve stoornissen een verminderde functionele connectiviteit van een aantal specifieke verbindingen die zowel binnen de frontaalkwab lagen als verbindingen die vanuit de frontaalkwab naar de pariëtaalkwab, temporaalkwab, basale ganglia en het cerebellum gingen (**Hoofdstuk 4**). De verminderde connectiviteit tussen de frontaalkwab en vele andere hersengebieden komt overeen met onze observatie dat de cognitieve stoornissen in kinderen met FKE meerdere cognitieve domeinen omvatten (**Hoofdstuk 2**) en dat uitgebreide gecoördineerde netwerken nodig zijn voor cognitief functioneren.

De vier belangrijkste resultaten van het volumetrisch onderzoek in **hoofdstuk 5** waren ten eerste dat kinderen met FKE een groter witte stofvolume hadden dan controles. Ten tweede hadden kinderen met FKE kleinere volumes van meerdere frontale en extra-frontale hersenschors structuren dan controles. Ten derde had de groep kinderen met FKE met cognitieve stoornissen significant kleinere volumes van verschillende hersenschors structuren in en buiten de frontaalkwab, voornamelijk de temporaalkwab, vergeleken met kinderen met FKE zonder cognitieve stoornissen. Tenslotte was in de temporaalkwab vooral de grijze stof van de mediale temporaalkwab en de dikte van de entorhinale schors kleiner in kinderen met FKE en cognitieve stoornissen dan in kinderen met FKE zonder cognitieve stoornissen. Dus FKE zelf is geassocieerd met volume afwijkingen in verschillende corticale en subcorticale structuren verspreid door het hele brein en volume afwijkingen van specifieke structuren leiden tot, of zijn geassocieerd met, cognitieve stoornissen. Ook deze bevindingen passen bij het brede scala aan cognitieve stoornissen dat gezien wordt bij kinderen met FKE (**Hoofdstuk 2**) en benadrukken wederom dat FKE invloed heeft op hersengebieden buiten de frontaalkwab (**Hoofdstuk 2.2**).

In **hoofdstuk 6** hebben we DTI gebruikt om het structurele hersennetwerk in kaart te brengen en vonden we afwijkende diffusie eigenschappen van de cerebrale witte stof in kinderen met FKE. Deze afwijkingen beperkten zich niet tot de regio waarin het epileptisch focus zich bevond, maar waren voornamelijk gelokaliseerd in de posterieure hersengebieden. Onze data suggereren dat FKE in de leeftijdscategorie van ons studiecohort (8 tot 13 jaar) de normale van posterieur naar anterieur verlopende rijpingsprocessen beïnvloedt. Er werden geen significante verschillen in de diffusie eigenschappen gevonden tussen kinderen met FKE met en zonder cognitieve stoornissen. Echter, fractionele anisotropie en bundelvolumes verschilden significant tussen de kinderen met FKE en cognitieve stoornissen en controles, maar niet tussen de kinderen met FKE zonder cognitieve stoornissen en controles. Dit wijst op een glijdende schaal waarin afwijkingen in fractionele anisotropie en bundelvolumes het meest uitgesproken zijn in de kinderen met FKE en cognitieve stoornissen. Deze afwijkingen zouden dus een weerspiegeling kunnen zijn van (een deel van) de etiologie van de cognitieve stoornissen in kinderen met FKE.

In **hoofdstuk 7** hebben we graaftheorie analyse gebruikt om cerebrale netwerkkarakteristieken te bestuderen en hebben we gekeken of deze karakteristieken verschilden tussen kinderen met FKE met en zonder cognitieve stoornissen en controles. Het functionele netwerk van kinderen met FKE verschilde op twee manieren van die van controles. Ten eerste lieten functionele netwerken in kinderen met FKE een verminderde connectiviteit zien tussen functionele modules met een vermindering van lange-afstandsconnectiviteit. Dit wijst op een afname van integratie. Ten tweede lieten hun functionele netwerken een hogere modulariteit zien dan die van controles. Subnetwerken in

kinderen met FKE zijn minder goed met elkaar verbonden dan bij controles en laten een persisterende segregatie zien. Dit suggereert dat er sprake is van het ontbreken van de normale leeftijdsgerelateerde reorganisatie naar lange afstand functionele connectiviteit. Typisch voor de kinderen met FKE en cognitieve stoornissen was dat de frontaalkwab de karakteristieke module miste die functioneel interacteert met de temporale, pariëtale en occipitale gebieden, zoals gezien werd in de controle groep. Dit wijst op een vertraging in de functionele ontwikkeling van het frontaalkwabnetwerk in de groep kinderen met FKE en cognitieve stoornissen. De observatie dat de afwijkingen zich niet beperken tot de frontaalkwab past wederom bij de grote variëteit aan cognitieve stoornissen in kinderen met FKE (**hoofdstuk 2**).

Op basis van onze neuroradiologische data concluderen wij in **hoofdstuk 8** dat FKE een cerebrale netwerkstoornis is die gekenmerkt wordt door functionele, microstructurele en volumetrische afwijkingen alsook door een afwijkende cerebrale netwerkorganisatie. Deze afwijkingen beperken zich niet tot de frontaalkwab waarin het epileptisch focus zich bevindt. Op basis van onze gecombineerde bevindingen stellen wij dat de functionele stoornissen voorafgaan aan de structurele afwijkingen. Vooralsnog is het onbekend of deze uitgebreide functionele en structurele netwerkstoornissen een oorzaak of een gevolg zijn van FKE.

Met de verschillende MRI technieken werden de volgende neuronale correlaten voor cognitieve stoornissen in kinderen met FKE aangetoond:

1. Verminderde functionele frontaalkwab connectiviteit die zowel verbindingen in de frontaalkwab alsook verbindingen vanuit de frontaalkwab naar de pariëtaalkwab, temporaalkwab, cerebellum en basale ganglia omvat (fMRI)
2. Kleinere volumes van hersenschorsstructuren in de linker en rechter frontaalkwab en temporaalkwab en linker subcorticale gebieden, maar tevens grotere volumes van hersenschorsstructuren in de rechter temporaalkwab, pariëtaalkwab en occipitaalkwab (volumetrie)
3. Afwijkende diffusie eigenschappen welke voornamelijk gelokaliseerd zijn in de posterieure hersengebieden/occipitaalkwab (DTI)
4. Het ontbreken van de karakteristieke frontaalkwabmodule die functioneel interacteert met de temporale, pariëtale en occipitale gebieden (graaftheorie analyse)

Voor alle MRI technieken geldt dat klinische epilepsie karakteristieken zoals lokalisatie van het epileptisch focus en debuutsleeftijd van de epilepsie geen invloed hadden op de neuronale correlaten van cognitieve stoornissen. Uit de synthese van onze data blijkt gestoorde functionele connectiviteit de voornaamste factor geassocieerd met cognitieve stoornissen in kinderen met FKE.

Er zijn geen eerdere studies in kinderen met epilepsie die de resultaten van verschillende MRI technieken met elkaar vergeleken hebben. Hierdoor is vergelijking met andere vormen van epilepsie nog niet mogelijk. We hebben slechts een enkele meting gedaan bij onze studiegroep. Dientengevolge kunnen we geen uitspraak doen over het beloop van de geobserveerde verschillen in de tijd. Dergelijke gegevens zijn essentieel voor het begrijpen van de etiologie van FKE en de geassocieerde cognitieve stoornissen.